

Gliome

Von Levi Cremer

Inhaltsverzeichnis

- ▶ Allgemeines
- ▶ Neurogliazellen
- ▶ WHO-Klassifizierung der Hirntumoren
- ▶ Übersicht der Gliomarten
- ▶ Epidemiologie
- ▶ Molekulare Pathologie der Gliome
- ▶ Symptome
- ▶ Diagnose
- ▶ Behandlung
- ▶ Quellen

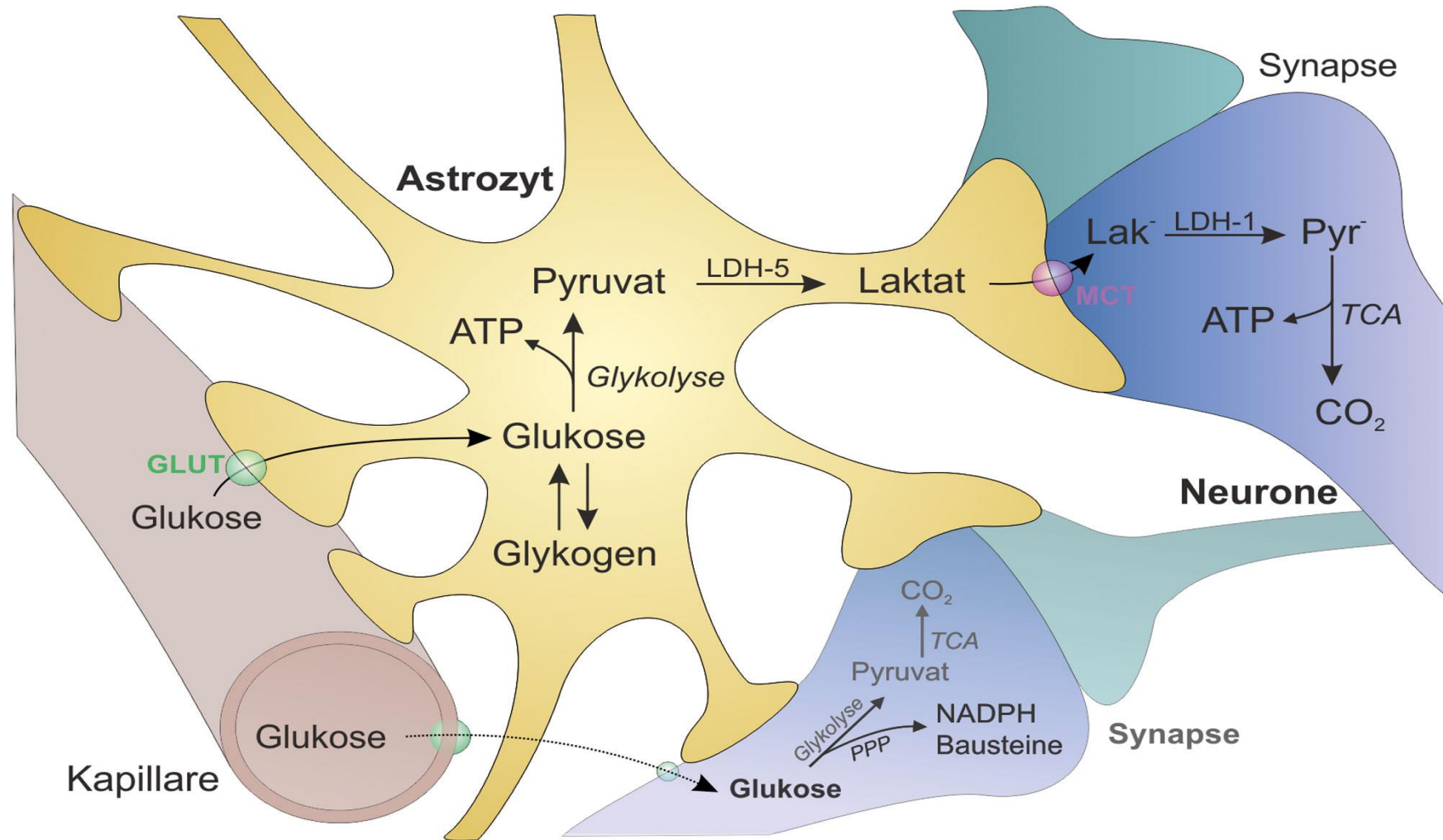
Allgemeines

- ▶ Tumore des Zentralnervensystems
- ▶ Entstehen aus Gliazellen
- ▶ Gliazellen: Sammelbegriff für Zellen des Zentralnervensystems(ZNS) und des peripheren Nervensystems(PNS), die keine Neurone sind
- ▶ Der Name der Gliomart leitet sich von den Neurogliazellen ab, aus denen sie entsteht
- ▶ Ca. 70% der Hirntumoren sind Gliome
- ▶ Überlebenszeit:
 - ▶ Glioblastome: 12-15 Monate
 - ▶ Anaplastische Gliome: 2-5 Jahre

Astrozyten

- ▶ Sternförmig verzweigte Zellen
- ▶ Besitzen Zellfortsätze, die Grenzmembranen zu Blutgefäßen und zur Hirnhaut(Pia mater) haben
- ▶ Ernähren die Neurone
- ▶ Sind an Flüssigkeitsregulation beteiligt
- ▶ Nehmen Neurotransmitter auf
 - ▶ z.B. Aufnahme von Glutamat um postsynaptische Übererregung zu vermeiden
- ▶ Sind maßgeblich an der Abfallentsorgung im ZNS beteiligt

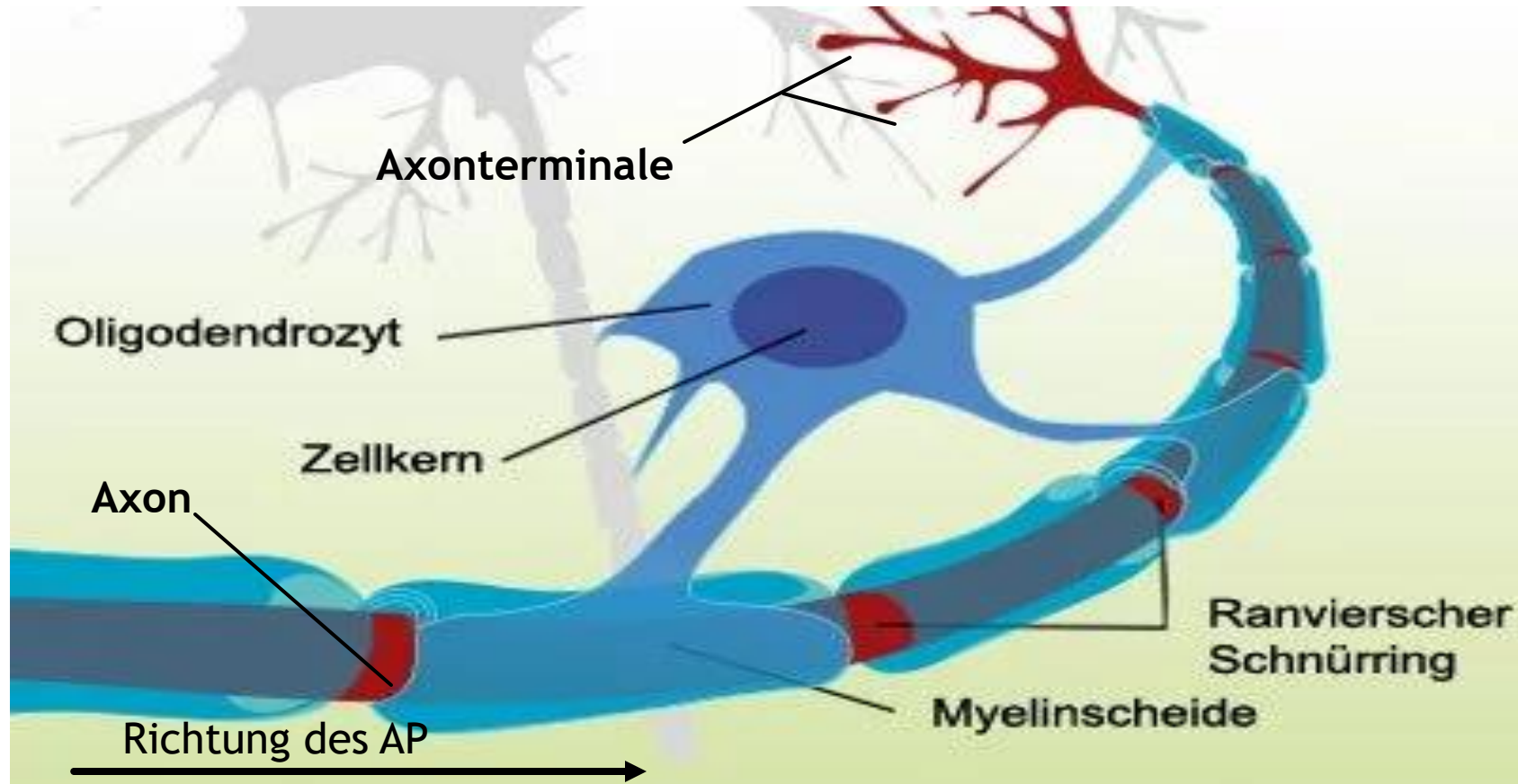
Astrozyten



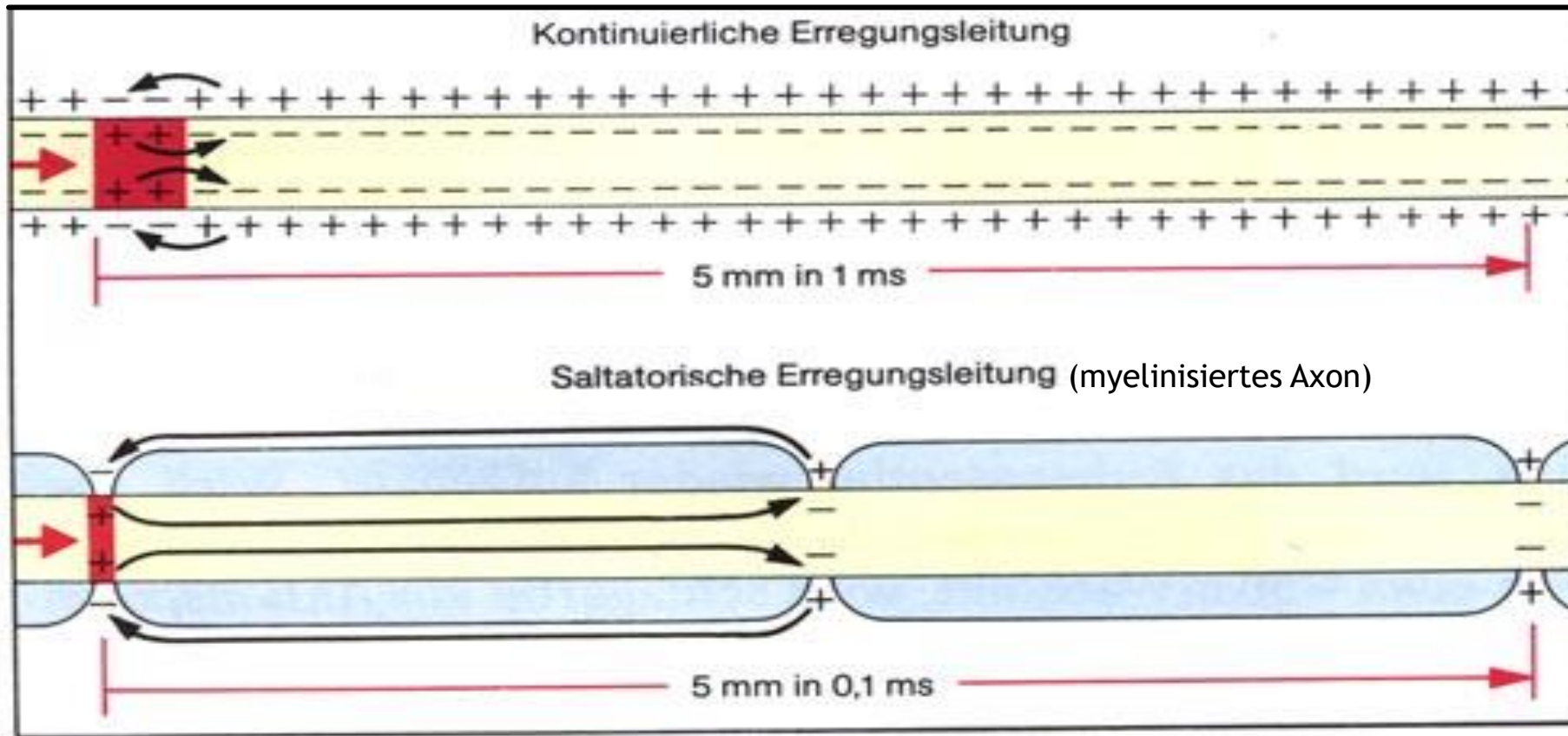
Oligodendrozyten

- ▶ Übernehmen ähnliche Aufgaben wie die Schwann-zellen im PNS
- ▶ Bilden eine Myelinscheide, die die Axone umhüllt
- ▶ die Myelinscheide bewirkt eine elektrische Isolation der Axone, wodurch die Leitungsgeschwindigkeit erhöht wird
- ▶ Im Gegensatz zu den Schwann- zellen können diese mehrere Axone abschnittsweise umhüllen
- ▶ Die Myelinscheide besteht aus vielen Membranschichten des Oligodendrozyten

Oligodendrozyten



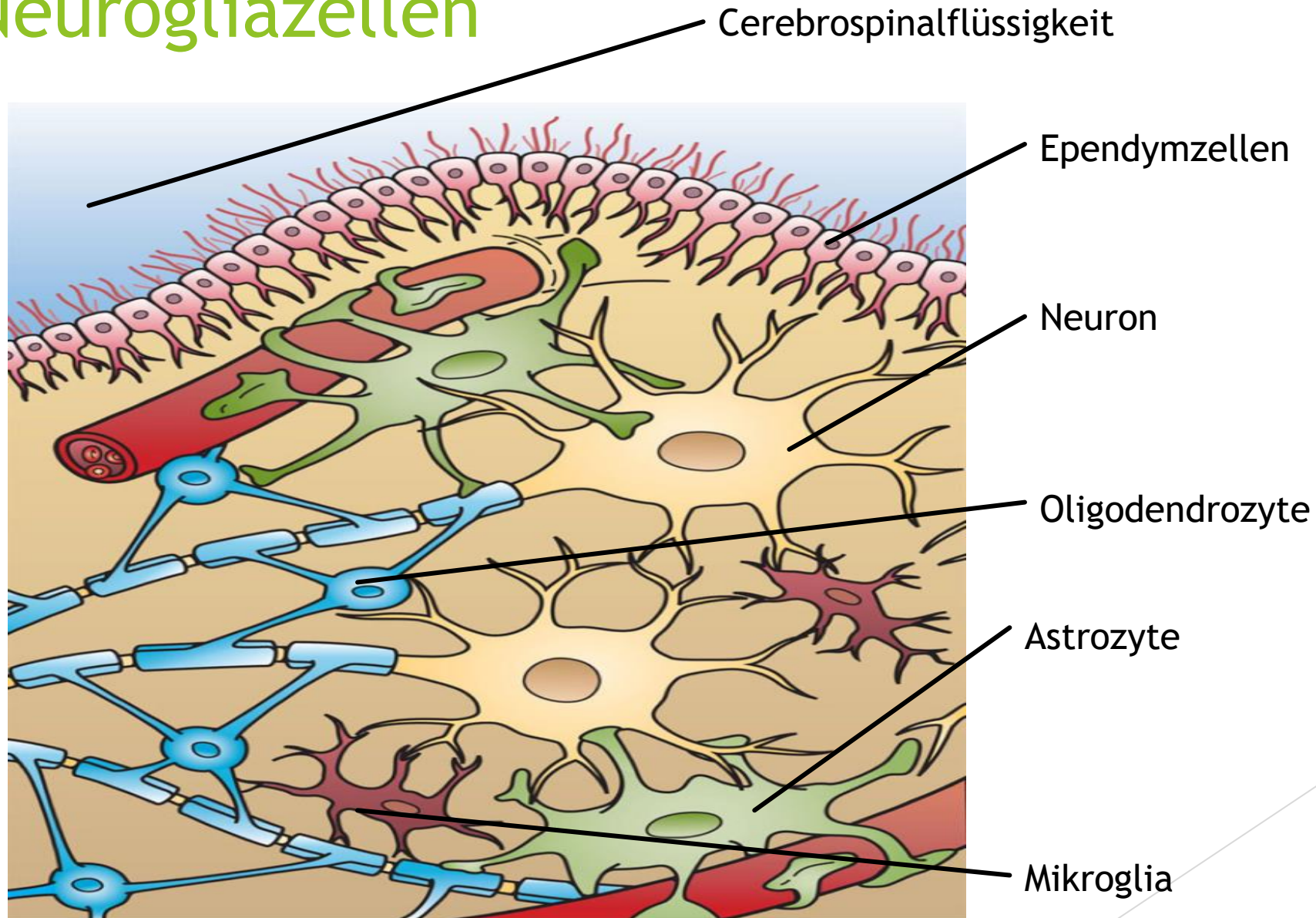
Saltatorische Erregungsleitung



Ependymzellen

- ▶ Sie bilden eine Zellschicht, die die Hirnflüssigkeit vom Hirngewebe trennt
- ▶ Sie steuern auch die Zellwanderung während der Gehirnentwicklung
- ▶ Sie bilden keine einheitliche Zellpopulation, sondern unterscheiden sich morphologisch und funktionell
- ▶ Sind für die Reinigung der Cerebrospinalflüssigkeit und für den Transport von Metaboliten zuständig

Neurogliazellen



WHO-Klassifizierung

- ▶ Vorgesehen für Tumore des ZNS
- ▶ Weltweit gebräuchlich und allgemein anerkannt
- ▶ **Grad 1 und 2:**
 - ▶ Gutartige (benigne) Gliome
 - ▶ Können durch operative Entfernung geheilt werden
- ▶ **Grad 3:**
 - ▶ Bösartige (maligne) Anaplastische Gliome
- ▶ **Grad 4:**
 - ▶ Maligne Glioblastome

Gliomübersicht

Astrozytäre Tumoren

pilozytisches Astrozytom, (WHO Grad I)

subependymales Riesenzellastrozytom, (WHO Grad I)

pilomyxoides Astrozytom, (WHO Grad II)

Astrozytom (Varianten: fibrillär, protoplasmatisch, gemistozytisch), (WHO Grad II)

pleomorphes Xanthoastrozytom, (WHO Grad II)

anaplastisches Astrozytom (WHO Grad III)

Glioblastom (WHO Grad IV)

Oligodendrogliale Tumoren

Oligodendrogliom, (WHO Grad II)

anaplastisches Oligodendrogliom, (WHO Grad III)

Mischgliome

Oligoastrozytom, (WHO Grad II)

Ependymale Tumoren

Ependymom (WHO Grad II oder III)

Epidemiologie

- ▶ Jedes Jahr ca. 22 500 neue Fälle von bösartigen Hirntumoren in den USA
- ▶ Davon sind 70 % bösartige Gliome:
 - ▶ 60-70% Glioblastome
- ▶ Durchschnittliches Alter bei der Diagnose:
 - ▶ Glioblastome: 64 Jahre
 - ▶ Anaplastische Gliome: 45 Jahre

Molekulare Pathologie der primären Gliome

- ▶ Molekulare Biomarker ermöglichen Unterscheidung von Subgruppen
- ▶ Subgruppen sind wichtig für die Therapie
- ▶ Beispiel: Bei Subgruppe mit 1p/19p- und IDH1-Mutation:
 - ▶ Nur Strahlentherapie (ST): 5,5 Jahre überleben
 - ▶ ST und Chemotherapie: 12,8 Jahre
- ▶ Eine stillgelegte Methylierung des MGMT-Gens bei Chemo-Patienten ist mit einem längeren Überleben verbunden

Molekulare Pathologie der primären Gliome

- ▶ Bei primären Glioblastomen sind Mutationen des EGFR-Gens typisch
- ▶ Eine dieser Mutationen kommt in 20-30% aller Glioblastome vor und bringt das EGFR8-Mutantprotein hervor
- ▶ EGFR8 ist Zielantigen für Immuntherapie-Strategien
- ▶ Weiteres Onkogen: BRAF-Kinase
 - ▶ Durch Mutation kommt es zu dauerhafter Enzymaktivität
 - ▶ BRAF- Inhibitor ist in den USA zur Behandlung von Hautkrebs zugelassen

Molekulare Pathologie der Metastasen

- ▶ Metastasenbildung:
 - ▶ Tumorzellen lösen sich vom Haupttumor
 - ▶ verteilen sich über Blut und Lymphe
 - ▶ und vermehren sich in anderen Regionen des Körpers
- ▶ Metastasierende Zellen können die Blut-Hirn-Schranke durchbrechen und somit Zugang zum Hirngewebe erlangen
- ▶ Bestimmte Biomarker weisen auf ein erhöhtes Potenzial zur Metastasierung hin

Symptome

- ▶ Sie zeigen immer eine nicht nachlassende Verschlimmerung
- ▶ Sie geben Aufschluss darüber wo der Tumor lokalisiert ist
- ▶ Ortsbezogene Symptome:
 - ▶ motorische und sensorische Störungen, Sprachstörungen, Störungen im Sehfeld
- ▶ Sonstige Symptome:
 - ▶ Kopfschmerzen, Verwirrung, Gedächtnisverlust, Persönlichkeitsstörungen

Bildgebende Verfahren

- ▶ Sie haben eine Schlüsselrolle bei der Einschätzung von:
 - ▶ Ort des Tumors
 - ▶ Größe des Tumors
 - ▶ Biologische Aktivität des Tumors
- ▶ Sie werden vor, während und nach der Behandlung eingesetzt
- ▶ Sie sind auch wichtig um Veränderungen, die durch die Behandlung entstehen richtig zu erkennen

CT

- ▶ Meistens wird das CT als erstes eingesetzt um herauszufinden, ob es sich um ein Gliom handelt
- ▶ Empfindlichkeit ist geringer als bei MRT
- ▶ Folgende Parameter können nicht exakt eingeschätzt werden:
 - ▶ Tumorentwicklung
 - ▶ Tumorgrenzen

MRT

- ▶ Unübertroffenes Verfahren bei der Diagnose von Tumoren
- ▶ MRT ermöglicht:
 - ▶ Erkennung von Tumoren
 - ▶ Überwachung der Veränderungen während der Behandlung
- ▶ Bei Gliomen sieht man häufig ein Auslaufen des Kontrastmittels
 - ▶ Bedeutung: Blut-Hirn-Schranke an dieser Stelle zerstört

Biopsie

- ▶ Es wird dabei eine kleine Gewebeprobe entnommen
- ▶ Häufig wird die Stereotaxie benutzt:
 - ▶ Kopf des Patienten und Instrumente sind fixiert
- ▶ Heutzutage oft Biopsie mit bildgebenden Verfahren um Genauigkeit zu erhöhen
- ▶ Diagnose aus CT und MRT muss durch Biopsie bestätigt werden



Behandlung

- ▶ Keine Heilung möglich
- ▶ Behandlung dient der:
 - ▶ Verlängerung der Überlebenszeit
 - ▶ Linderung der Symptome

Operation

- ▶ Rolle der Neurochirurgie ist gewachsen
- ▶ Gewebeentnahme ist wichtig um:
 - ▶ Genetische und epigenetische Veränderungen im Tumor zu finden
 - ▶ Antwort oder Resistenz des Tumors auf Medikamente zu verstehen
- ▶ Größtmögliche Entfernung des Tumors erhöht die Überlebenszeit

Operation

- ▶ Vorteile der größtmöglichen Entfernung des Tumors:
 - ▶ Schnelle Reduzierung der Tumorzellen
 - ▶ Linderung der Symptome
- ▶ Der Einsatz eines stereotaktischen MRT ermöglicht die Verabreichung von Medikamenten ins Tumorgewebe
 - ▶ Kapazität für Diffusion des Medikaments ist allerdings begrenzt

Strahlentherapie: EBRT

- ▶ Wirkungsweise der Strahlentherapie (kurz RT):
- ▶ Die Strahlung schädigt die DNA der bestrahlten Zellen
 - ▶ Dadurch können sich die Tumorzellen nicht mehr vermehren
- ▶ EBRT: external beam radiotherapy
 - ▶ Bestrahlung durch äußere Strahlenquelle

RT: EBRT

- ▶ Ionisierende Strahlung aus den Bereichen:
 - ▶ γ -Strahlung
 - ▶ Röntgenstrahlung
 - ▶ Höhere UV-Strahlung (kurzwellig)
- ▶ EBRT verlängert die Überlebenszeit
 - ▶ Im Vergleich zu Tumorentfernung allein
- ▶ Es werden nur betroffene Regionen im Gehirn bestrahlt



RT: EBRT

- ▶ Fortschritte in den letzten 3 Dekaden:
- ▶ 3-dimensionale Behandlungsplanung möglich
 - ▶ Dadurch kann RT häufiger angewendet werden
- ▶ Höhere Dosis möglich, gleichzeitig geringerer Schaden für den Patienten
- ▶ Nutzung von MRT und Software bei der Planung der Behandlung

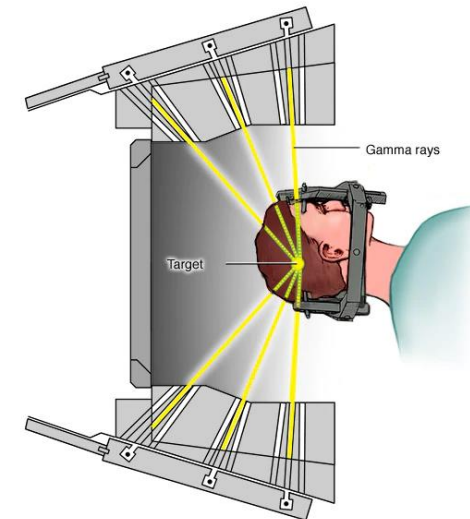
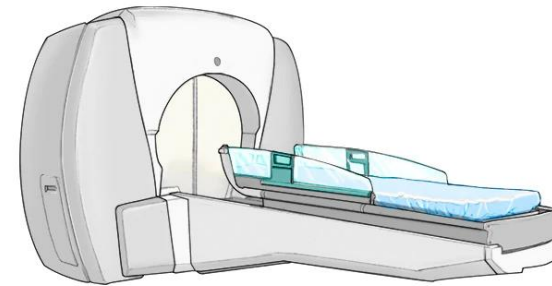
RT: IMRT

- ▶ **Vorteile von IMRT gegenüber EBRT:**
 - ▶ Strahlenfelder haben unterschiedliche Intensität
 - ▶ Bestrahlung aus vielen Richtungen
 - ▶ Umliegendes empfindliches Gewebe wird dadurch geschont
- ▶ **Nachteile von IMRT gegenüber EBRT:**
 - ▶ Längere Wartezeit bis zum Behandlungsbeginn



RT: Stereotaktische Radiochirurgie

- ▶ Es findet **keine** Operation statt
- ▶ Der Kopf des Patienten wird in einem Rahmen fixiert
- ▶ Mehrere Strahlen werden eingesetzt
- ▶ Hohe Dosis an Strahlung wird abgegeben
- ▶ Zielgebiet < 4cm
- ▶ Es folgt eine Biopsie oder Tumorentfernung



Gamma Knife unit and radiation delivery

Chemotherapie

- ▶ Die aktuelle Behandlung für Glioblastome kombiniert:
 - ▶ Tumorentfernung
 - ▶ Strahlentherapie
 - ▶ Gleichzeitige Behandlung mit dem Wirkstoff Temozolomid
- ▶ Vorteil dieser Behandlungsstrategie:
 - ▶ Steigerung der Überlebenszeit auf durchschnittlich 14,6 Monate

Chemotherapie

- ▶ Temozolomid wird in geringer Dosis verabreicht
- ▶ Wird intravenös verabreicht
- ▶ Wirkung: DNA- Replikation der Tumorzelle wird gestört
 - ▶ Manche Tumorzellen sind resistent gegen den Wirkstoff

Quellen

► **Übersichtsartikel:**

Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods;

Cancer Management and Research Dove Press Review 24.03.2014

► **Buch:**

Neurowissenschaften Bear, Connors, Paradiso

► **Internet:**

► www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaften/ependymzellen/3555

► www.radonc.med.tum.de/imrt

► www.mayoclinic.org/tests-procedures/stereotactic-radiosurgery/about/pac-20384526

► de.wikipedia.org/wiki/Gliazelle

► de.wikipedia.org/wiki/Astrozyt

Quellen

- ▶ de.wikipedia.org/wiki/Oligodendrozyt
- ▶ de.wikipedia.org/wiki/Ependym
- ▶ de.wikipedia.org/wiki/Gliom
- ▶ de.wikipedia.org/wiki/p53
- ▶ de.wikipedia.org/wiki/EGF-Rezeptor
- ▶ de.wikipedia.org/wiki/Metastase
- ▶ de.wikipedia.org/wiki/Magnetresonanztomographie
- ▶ de.wikipedia.org/wiki/Stereotaktische_Hirnoperation
- ▶ [de.wikipedia.org/wiki/ Biopsie](https://de.wikipedia.org/wiki/Biopsie)
- ▶ de.wikipedia.org/wiki/Temozolomid
- ▶ [de.wikipedia.org/wiki/ WHO-Klassifikation_der_Tumoren_des_zentralen_Nervensystems](https://de.wikipedia.org/wiki/WHO-Klassifikation_der_Tumoren_des_zentralen_Nervensystems)
- ▶ en.wikipedia.org/wiki/Fluid-attenuated-inversion-recovery
- ▶ en.wikipedia.org/wiki/Ionizing_radiation
- ▶ en.wikipedia.org/wiki/External_beam_radiotherapy

Vielen Dank fürs Zuhören

Ein Vortrag von Levi Cremer